

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 avril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/033696 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C12N 15/86, 15/64, A61K 35/76, 39/00, 48/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002964

(22) Date de dépôt international : 8 octobre 2003 (08.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/12472 8 octobre 2002 (08.10.2002) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US)  
: INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE  
AGRONOMIQUE [FR/FR]; 147, rue de l'Université,  
F-75007 Paris (FR). ECOLE NATIONALE VETERI-  
NAIRE D'ALFORT [FR/FR]; 7, avenue du Général de  
Gaulle, F-94704 Maisons-Alfort Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
ELOIT, Marc [FR/FR]; 49, avenue Joffre, F-94100  
Saint-Maur-des-Fosses (FR). KLONJKOWSKI,  
Bernard [FR/FR]; 7, allée Raymond Nègre, F-94340  
Joinville-le-Pont (FR).

(74) Mandataires : VIALLE-PRESLES, Marie José etc.;  
CABINET ORES, 36, rue de Saint-Petersbourg, F-75008  
Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 27 mai 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: RECOMBINANT ADENOVIRAL VECTORS AND APPLICATIONS THEREOF

(54) Titre : VECTEURS ADENOVIRAUX RECOMBINANTS ET LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract: The invention relates to novel recombinant adenoviruses which can be obtained from a replicating adenovirus by deleting all or part of the region of the genome of said replicating adenovirus corresponding to that located in the genome of canine adenovirus type 2 (GenBank J04368) between positions 311 and 499, the aforementioned deletion comprising all or part of the region of the genome of the original replicating adenovirus corresponding to that located between positions 311 and 401 in the genome of canine adenovirus type 2. The invention also relates to the uses of said adenoviruses, particularly for therapeutic purposes.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à de nouveaux adénovirus recombinants susceptibles d'être obtenus à partir d'un adénovirus répliquatif par délétion de tout ou partie de la région du génome dudit adénovirus répliquatif correspondant à celle située, dans le génome de l'adénovirus canin de type 2 (GenBank J04368), entre les positions 311 et 499, ladite délétion comprenant tout ou partie de la région du génome de l'adénovirus répliquatif d'origine correspondant à celle située entre les positions 311 et 401 dans le génome de l'adénovirus canin de type 2, ainsi qu'à leurs utilisations, notamment à des fins thérapeutiques.

WO 2004/033696 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/02964

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/86 C12N15/64 A61K35/76 A61K39/00 A61K48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, Sequence Search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SOUDAIS C ET AL: "Characterization of cis-acting sequences involved in canine adenovirus packaging."</p> <p>MOLECULAR THERAPY: THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY. UNITED STATES APR 2001, vol. 3, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 631-640, XP002242928</p> <p>ISSN: 1525-0016</p> <p>voir vecteurs CAVGFP-2, CAVGFP-4delta5 et CAVRed</p> <p>page 635, right-hand column, last paragraph - page 637, right-hand column, line 2; figures 1,2,4</p> <p>page 632, right-hand column, paragraph 2</p> <p>page 633, left-hand column, paragraph 2; figure 5</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1,3-9, 16-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2004

Date of mailing of the international search report

06/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brenz Verca, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.

PCT/FR 03/02964

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ELOIT M ET AL: "ISOGENIX ADENOVIRUSES TYPE 5 EXPRESSING OR NOT EXPRESSING THE E1A GENE: EFFICIENCY AS VIRUS VECTORS IN THE VACCINATION OF PERMISSIVE AND NON-PERMISSIVE SPECIES"</p> <p>JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, READING, GB, vol. 76, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 1583-1589, XP002028963 ISSN: 0022-1317 cited in the application page 1584, right-hand column, last paragraph - page 1587, left-hand column, paragraph 1; figure 1C</p>	1,3-5, 8-10, 13-15,21
X	<p>GRABLE M ET AL: "CIS AND TRANS REQUIREMENTS FOR THE SELECTIVE PACKAGING OF ADENOVIRUS TYPE 5 DNA"</p> <p>JOURNAL OF VIROLOGY, NEW YORK, US, US, vol. 66, no. 2, 1 February 1992 (1992-02-01), pages 723-731, XP002012398 ISSN: 0022-538X voir virus d1309-194/316 et d110/28 page 724, right-hand column, line 12 - line 17; figures 1B,,2,4,6,8</p>	1,3,4,8
X	<p>ALEMANY R ET AL: "COMPLEMENTATION OF HELPER-DEPENDENT ADENOVIRAL VECTORS: SIZE EFFECTS AND TITER FLUCTUATIONS"</p> <p>JOURNAL OF VIROLOGICAL METHODS, AMSTERDAM, NL, vol. 68, no. 2, November 1997 (1997-11), pages 147-159, XP001070256 ISSN: 0166-0934 figure 1A</p>	1,3-5,8, 9
X	<p>WO 01/42481 A (CHILLON RODRIGUEZ MIGUEL ;INST NAT SANTE RECH MED (FR); BOUTIN SYL) 14 June 2001 (2001-06-14) figures 18-20; example 7</p>	1,3-5, 7-9,21
X	<p>MORRISON MARK D ET AL: "Generation of E3-deleted canine adenoviruses expressing canine parvovirus capsid by homologous recombination in bacteria"</p> <p>VIROLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 293, no. 1, 1 February 2002 (2002-02-01), pages 26-30, XP002206291 ISSN: 0042-6822 cited in the application figure 1</p>	16-20

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio  
PCT/FR 03/02964

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KREMER ERIC J ET AL: "Canine adenovirus vectors: An alternative for adenovirus-mediated gene transfer" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 74, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 505-512, XP002167110 ISSN: 0022-538X cited in the application page 506, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3; figure 1 page 509, right-hand column, paragraph 3</p>	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/02964

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**See supplementary sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 21

Recombinant adenovirus with a deletion of the encapsidation region and the E1a gene promoter located in a region defined by nucleotides 311 to 401 of the nucleotide sequence of type 2 canine adenovirus, corresponding nucleic acid molecules, corresponding plasmid, and the medical use of such recombinant adenoviruses.

2. claims 16-20

Method for preparing a recombinant adenovirus by homologous intermolecular recombination in a prokaryotic cell, including the use of two different selection genes.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 03/02964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0142481	A	14-06-2001	EP 1118670 A1	25-07-2001
			CA 2394099 A1	14-06-2001
			WO 0142481 A2	14-06-2001
			EP 1248851 A2	16-10-2002
			US 2003100116 A1	29-05-2003

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b>		
CIB 7	C12N15/86	C12N15/64 A61K35/76 A61K39/00 A61K48/00
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C12N A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, Sequence Search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SOUDAIS C ET AL: "Characterization of cis-acting sequences involved in canine adenovirus packaging." MOLECULAR THERAPY: THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY. UNITED STATES APR 2001, vol. 3, no. 4, avril 2001 (2001-04), pages 631-640, XP002242928 ISSN: 1525-0016 voir vecteurs CAVGFP-2, CAVGFP-4delta5 et CAVRed page 635, colonne de droite, dernier alinéa - page 637, colonne de droite, ligne 2; figures 1,2,4 page 632, colonne de droite, alinéa 2 page 633, colonne de gauche, alinéa 2; figure 5</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1,3-9, 16-20
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  11 mars 2004		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  06/04/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Brenz Verca, S

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/02964

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>ELOIT M ET AL: "ISOGENIX ADENOVIRUSES TYPE 5 EXPRESSING OR NOT EXPRESSING THE E1A GENE: EFFICIENCY AS VIRUS VECTORS IN THE VACCINATION OF PERMISSIVE AND NON-PERMISSIVE SPECIES" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, READING, GB, vol. 76, no. 7, 1 juillet 1995 (1995-07-01), pages 1583-1589, XP002028963 ISSN: 0022-1317 cité dans la demande page 1584, colonne de droite, dernier alinéa - page 1587, colonne de gauche, alinéa 1; figure 1C</p>	1,3-5, 8-10, 13-15,21
X	<p>GRABLE M ET AL: "CIS AND TRANS REQUIREMENTS FOR THE SELECTIVE PACKAGING OF ADENOVIRUS TYPE 5 DNA" JOURNAL OF VIROLOGY, NEW YORK, US, US, vol. 66, no. 2, 1 février 1992 (1992-02-01), pages 723-731, XP002012398 ISSN: 0022-538X voir virus d1309-194/316 et d110/28 page 724, colonne de droite, ligne 12 - ligne 17; figures 1B,,2,4,6,8</p>	1,3,4,8
X	<p>ALEMANY R ET AL: "COMPLEMENTATION OF HELPER-DEPENDENT ADENOVIRAL VECTORS: SIZE EFFECTS AND TITER FLUCTUATIONS" JOURNAL OF VIROLOGICAL METHODS, AMSTERDAM, NL, vol. 68, no. 2, novembre 1997 (1997-11), pages 147-159, XP001070256 ISSN: 0166-0934 figure 1A</p>	1,3-5,8, 9
X	<p>WO 01/42481 A (CHILLON RODRIGUEZ MIGUEL ;INST NAT SANTE RECH MED (FR); BOUTIN SYL) 14 juin 2001 (2001-06-14) figures 18-20; exemple 7</p>	1,3-5, 7-9,21
X	<p>MORRISON MARK D ET AL: "Generation of E3-deleted canine adenoviruses expressing canine parvovirus capsid by homologous recombination in bacteria" VIROLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 293, no. 1, 1 février 2002 (2002-02-01), pages 26-30, XP002206291 ISSN: 0042-6822 cité dans la demande figure 1</p>	16-20

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 03/02964

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>KREMER ERIC J ET AL: "Canine adenovirus vectors: An alternative for adenovirus-mediated gene transfer" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 74, no. 1, janvier 2000 (2000-01), pages 505-512, XP002167110 ISSN: 0022-538X cité dans la demande page 506, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 3; figure 1 page 509, colonne de droite, alinéa 3</p>	1-21

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
  
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
  
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-15, 21

Adénovirus recombinant avec une délétion de la région d'encapsidation et le promoteur du gène Ela située dans une région délimitée par les nucléotides 311 à 401 de la séquence nucléotidique de l'adénovirus canin du type 2, molécules d'acide nucléique correspondant, plasmide correspondant, utilisations médicales de ces adénovirus récombinants.

---

2. revendications: 16-20

Procédé de préparation d'un adénovirus recombinant par recombinaison intermoléculaire homologue dans une cellule procaryote qui comprend l'utilisation de deux gènes de sélection différents.

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02964

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0142481 A	14-06-2001	EP 1118670 A1	25-07-2001
		CA 2394099 A1	14-06-2001
		WO 0142481 A2	14-06-2001
		EP 1248851 A2	16-10-2002
		US 2003100116 A1	29-05-2003